



Institut de Recherches en Technologies et
Sciences pour le Vivant

Soutenance de thèse

Jeudi 19 janvier 2012

**À 14 h 00 - Salle des séminaires de l'IBS, 41 rue Jules
Horowitz, Grenoble**

Par **Cheickna Cissé** – iRTSV/LCBM

Étude structurale des aptamères peptidiques anti-FUR et de leurs interactions avec leur cible

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique. La découverte de nouvelles molécules antibiotiques est devenue une nécessité. Une des stratégies actuelles consiste à atténuer la virulence bactérienne plutôt que de tuer les bactéries. Dans ce contexte, plusieurs études ont montré que la protéine FUR est une cible potentielle très intéressante.

La protéine FUR (*Ferric Uptake Regulator*) est un régulateur global transcriptionnel essentiel et spécifique des bactéries. A mon arrivée au laboratoire, quatre inhibiteurs nommés F1 à F4 interagissant spécifiquement avec FUR ont été isolés par la technologie des aptamères peptidiques au laboratoire. La partie active de ces inhibiteurs consiste en des peptides de 13 acides aminés nommés pF1 à pF4.

Dans ce travail, nous avons étudié l'interaction de ces peptides avec la protéine pour comprendre le mécanisme d'inhibition de FUR et tenter de trouver d'autres molécules anti-FUR plus intéressantes pour des applications thérapeutiques. Ces études ont été menées par une double-approche : théorique et expérimentale. Nous avons synthétisé plusieurs séquences peptidiques et testé leurs effets sur l'activité de liaison de FUR à l'ADN. Ces expériences ont permis de déterminer des séquences minimales des peptides, inhibitrices de l'activité de la protéine. Les acides aminés, essentiels à l'activité inhibitrice des peptides ont été ainsi identifiés. A l'aide des outils de modélisations et d'amarrages moléculaires, nous avons proposé des modèles d'interaction des peptides avec la protéine Fur. Ces modèles théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux. Forts de ces résultats, des modèles d'interaction du peptide pF1 avec les protéines Fur d'autres organismes pathogènes ont été prédits afin d'explorer le spectre d'activité de pF1. L'ensemble de ces résultats a mis en évidence une zone cible d'action des inhibiteurs anti-FUR sur la protéine. Des criblages virtuels à haut débit ciblés sur cette zone protéique identifiée, ont conduit à la sélection de petites molécules plus intéressantes pour des applications thérapeutiques et qui miment bien des interactions des peptides anti-FUR avec leur cible.

Afin de limiter votre attente si vous venez de l'extérieur du CEA, contactez Odile Rossignol (tel. : 04 38 78 45 63 Email odile.rossignol@cea.fr en précisant vos date, lieu de naissance, nationalité et nom de jeune fille pour les femmes. Une autorisation d'entrée sera établie avant votre arrivée. Les auditeurs étrangers (hors CEE) sont invités à demander cette autorisation d'entrée au moins une semaine avant la date du séminaire. N'oubliez pas de vous munir d'une pièce d'identité.